

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année
1937-1938

THÈSE

POUR

N°

241

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nina PERELMAN

Née le 15 Novembre 1912 à Petrograd (Russie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ADMINISTRATION PROLONGÉE
DES
DIURÉTIQUES ORGANO-MERCURIELS

Président : M. Lœper, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE UNION, 13, RUE MÉCHAM,

1938

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ADMINISTRATION PROLONGÉE
DES
DIURÉTIQUES ORGANO-MERCURIELS

Année
1937-1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nina PERELMAN

Née le 15 Novembre 1912 à Petrograd (Russie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION PROLONGÉE DES DIURÉTIQUES ORGANO-MERCURIELS

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE UNION, 13, RUE MÉCHAIN,

1938



Le Doyen : TIFFENEAU.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LÉPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
CLINIQUE D'ASSISTANCE MÉDICO-SOCIALE	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	}	Clinique médicale.
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN	}	Clinique chirurgicale.
PASTEUR-VALLERY-RADOT		
SÉZARY		
BASSET		
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER	}	Clinique obstétricale.
MOURE		
QUENU		
VELTER		
ECALLE		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LÆPER

Professeur de Clinique Médicale
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

qui nous a inspiré le sujet de
cette Thèse et qui nous a fait
le grand honneur d'en accepter
la présidence.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MADAME LE DOCTEUR BROUET-SAINTON

Chef de Clinique à la Faculté,

qui nous a guidée de ses précieux
conseils dont nous lui sommes
particulièrement reconnaissante.

Nous avons, dans ce travail, essayé de réunir en un exposé succinct les notions éparses dans de nombreux articles et travaux dans la littérature sur l'historique, la composition, le mode d'action, le mécanisme, la toxicité, les indications et les contrindications de ces diurétiques extrêmement puissants que sont les organo-mercuriels du type « Salyrgan, Neptal et Novurit ». D'autre part — et ceci constitue la partie plus originale de notre thèse — nous avons voulu nous élever contre l'opinion généralement trop répandue que l'épuisement de leur action survient rapidement: Nous avons recherché des cas d'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels, et nous avons essayé de dégager les conditions dans lesquelles elle est possible et donne de bons résultats.

HISTORIQUE

Le pouvoir diurétique du mercure était connu depuis Paracelse. Son histoire a traversé de courtes périodes de vogue et de longues périodes d'abandon. Morgagni, Stokes, Graves, Van Swieten, Hoffman, connaissaient cette action du mercure bien avant les temps modernes. Stokes notait que le *Calomel* peut débarrasser le malade de « l'hydropisie et de la congestion pulmonaire et hépatique ».

En 1886, Jendrassik, qui ignorait tout de l'action diurétique du Calomel, la redécouvrait. Dans plusieurs exemples il montrait que l'ingestion de 4 à 5 doses de 20 cgr. de Calomel en 24 heures, poursuivie pendant 2 à 3 jours, est susceptible de provoquer dans les hydropisies des cardiaques une forte débâcle urinaire, alors que toute autre médication est inefficace. Il ne constatait aucune action diurétique chez l'homme normal ni chez l'animal, et concluait à une action insignifiante dans les hydropisies de cause cardiaque.

En France, en 1889, Germain Sée et Lépine faisaient connaître les travaux de Jendrassik et suscitaient un grand nombre de recherches. Tous les auteurs étaient d'accord quant à l'efficacité du Calomel dans les hydropisies des cardiaques, mais se montraient assez discordants quant à l'action chez l'homme sain et dans les cas de l'hydropisie de cause extracardiaque.

Mais ce traitement resta longtemps un traitement d'exception. Les échecs étaient trop fréquents, mais sur-

tout on constatait presque régulièrement une intoxication, que le traitement ait réussi ou non.

En 1920, Milian insistait sur les propriétés diurétiques du *Cyanure de Mercure*, qui est riche en mercure (79 %), et qu'il employait à la dose de 1 cgr. tous les jours.

En cette même année 1920, un nouveau produit *organique cyclique* mercuriel, le *Novasurol*, a été expérimenté en pays de langue allemande en vue d'un traitement antisyphilitique. Il ne se montra pas supérieur dans ce sens à tant d'autres produits mercuriels. Mais, à Vienne, Saxl et Heilig ont constaté son pouvoir diurétique extraordinaire dans les hydropisies des cardiaques. Breunn, Mühling, Tetzner, Haggene, etc., ont fait les mêmes constatations. La plupart de ces auteurs ont obtenu la diurèse novasurolique chez l'homme sain également, quoique moins intense et suivie d'une rétention compensatrice. En France, pour Ambard, le choix entre le Cyanure de Mercure et le Novasurol paraissait indifférent.

Tous les auteurs étaient d'accord sur la toxicité relativement fréquente et que l'on ne peut prévoir du Novasurol, sur le danger de son emploi dans la moindre insuffisance rénale. Après un temps de vogue considérable, il a été abandonné par suite de la découverte d'autres produits organiques mercuriels beaucoup moins toxiques, et plus actifs dans une certaine mesure.

En 1923, un nouveau produit organique mercuriel, le *Salyrgan*, était créé en Allemagne. Tous les auteurs qui l'ont expérimenté en tous pays, constataient une action diurétique puissante dans toutes les hydropisies, quelle qu'en soit la cause, une toxicité presque insignifiante, sauf dans des cas extrêmement graves. Cepen-

dant, son action immédiate est passagère, l'injection intra-musculaire est parfois douloureuse, et il est très difficile de se le procurer en France.

En 1926, Fourneau, s'inspirant des indications relatives à la composition du Salyrgan, a préparé plusieurs composés mercuriels organiques, dont le plus efficace se montra le 440-B ou *Neptal*. La diurèse immédiate était aussi importante qu'avec le Salyrgan, mais elle était plus prolongée, et souvent suivie d'une reprise secondaire et même tertiaire. Tiffeneau et Boyer ont fait une étude pharmacologique du *Neptal*, Carnot et ses élèves l'appliquèrent à la clinique, Nick (Lille), Belitrandi (Bordeaux), Schmidl (Paris), lui ont consacré leurs thèses.

En 1928, Issekutz et Vegh étudiaient l'action diurétique de plusieurs sels de mercure sur des lapins, et leur toxicité sur des rats, et trouvaient que leur préparation VI était 2 fois moins toxique que le Salyrgan; lorsqu'ils ajoutaient à ce composé de la *theophylline*, la diurèse était plus abondante que par le Salyrgan, ou par le Salyrgan en combinaison avec de la théophylline. Un composé très semblable à la préparation VI a été introduit dans la clinique sous le nom de *Novurit* (*Mercupurin* des auteurs américains), qui est une combinaison d'un nouveau sel mercuriel organique avec de la théophylline. A Berger, Fazekas, Golgoczy, Hahn, Popper, Assheuer, etc., ce produit a paru encore moins toxique et un peu plus actif que les précédents.

Plus tard fut introduite en clinique une nouvelle forme de diurétiques mercuriels organiques, *les suppositoires de Novurit*, ce qui constituait un grand progrès. On n'employait le Novasurol, le Salyrgan et le *Neptal* que sous la forme d'injections intra-musculaires et intra-veineuses, souvent onéreuses, délicates ou même im-

possibles à cause soit de l'aversion du malade, soit d'un œdème trop prononcé, de l'adiposité, des nodosités musculaires. Les suppositoires de Novurit ont l'avantage d'un emploi facile et possèdent une action diurétique aussi puissante que celle des injections. Ces suppositoires ne contiennent pas de théophylline.

Actuellement, les produits organo-mercuriels entrent de plus en plus dans la pratique courante. Plusieurs auteurs ont craint de les employer à cause de quelques accidents qu'ils ont pu causer. Ces dernières années, les indications et les contrindications de leur emploi se sont parfaitement précisées, leur absence presque absolue de toxicité est maintenant démontrée, et les constatations de leurs effets, souvent extraordinaires, sont publiées en un nombre de plus en plus grand dans tous les pays.

L'emploi du Novasurol est à peu près abandonné.

La composition des diurétiques organo-mercuriels

Tous ces produits contiennent un noyau cyclique auquel est relié un groupe allyl-aminé qui contient le mercure.

Le mercure est dissimulé, sa toxicité propre est très atténuée, probablement en fonction de la structure chimique de ces composés. Ces produits ne coagulent pas l'albumine et sont solubles dans l'eau, sauf pour le *Nep-tal* qui est soluble dans des solutions de chlorure d'ammonium.

Le *Novasurol* est la combinaison d'oxymercurichlorphénoxyacétate de sodium et de véronal. Le mercure est en combinaison *directe* avec le groupe Benzol, et de l'autre côté il est relié au groupe allyl-aminé. C'est une poudre blanche, amorphe, soluble dans l'eau. Elle contient 34 % de mercure. Le *Novasurol* est présenté en solutions de 10 cgr. par 1cc.

Le *Salyrgan* est la combinaison de l'acétate mercurique avec de l'acide salicylamidoacétique en milieu alcoolique. Cette solution est obtenue à l'aide de soude, elle est peu stable à l'air, l'acide carbonique contenu dans l'air amène presque instantanément un trouble de la solution. Le mercure est en combinaison *indirecte* avec le noyau Benzol, par un groupe allyl-aminé. C'est une poudre blanche, amère, très soluble dans l'eau. Elle contient 37,5 % de mercure. Le *Salyrgan* est présenté en solutions de 10 cgr. par 1 cc.

Le *Nep-tal* est, comme le *Salyrgan*, la combinaison

de l'acétate mercurique avec de l'acide salicylallylamidoacétique, mais en milieu aqueux additionné de NH^4CL , et sa solution est beaucoup plus stable. Sa structure est identique à celle du Salyrgan. C'est également une poudre blanche, amère, mais insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions à 2 % de chlorure d'ammonium, lequel a l'avantage de renforcer l'action diurétique du Neptal. Le Neptal contient 40,75 % de mercure. Les solutions sont de 0 gr. 092 de sel par 1 cc.

Le *Novurit*, au lieu d'un noyau de Benzol, contient un noyau de Cyclopentane. C'est un sel de soude de l'acide triméthyl-cyclopentane-carbonique-allyl-amino-méthoxylacétate de mercure. Le mercure est relié *indirectement* au noyau de cyclopentane par une chaîne allyl-aminée. Le Novurit contient 38,8 % de mercure. Il est en combinaison avec de la théophylline. Chaque 1 cc. de sa solution contient 10 % de Novurit et 5 % de théophylline. En plus, pour rendre son injection intra-musculaire indolore, on ajoute dans les ampoules un peu de stovaïne, ce qui, d'après certains auteurs, pourrait rendre les injections intra-veineuses un peu dangereuses. En pratique, on n'a jamais constaté d'accidents imputables à la stovaïne.

1 cc. de chacun de ces quatre produits correspond environ à 4-5 cgr. de la solution de Cyanure de Mercure, et contient environ 3—3 1/2 cgr. de mercure. On est vivement frappé par le peu de toxicité d'une dose de mercure si considérable, et on l'attribue à la structure chimique de ces diurétiques.

Enfin, les *suppositoires* de Novurit, à base de beurre de cacao, ne contiennent *pas de théophylline*. Chaque suppositoire contient 50 cgr. de Novurit, c'est-à-dire une dose cinq fois plus grande que celle de 1 cc. de la solution injectable de Novurit.

Doses, mode d'administration, action des diurétiques organo-mercuriels

Nous ne parlerons pas du Novasurol, qui est de moins en moins employé à cause de son action toxique relativement fréquente.

Nous éliminons dans notre travail toutes les affections syphilitiques, que ce soit une cirrhose, une néphrite, ou une affection cardio-vasculaire syphilitique, car dans ces cas le mécanisme de la diurèse serait tout à fait différent.



Les doses des diurétiques organo-mercuriels varient suivant la réponse du malade, l'abondance des œdèmes et de l'ascite, la gravité du cas, les résultats des épreuves fonctionnelles du foie et du rein. Il appartient au clinicien de discuter chaque cas particulier. Toutefois, d'une manière générale, on peut énoncer quelques règles :

Pour prévenir les accidents, rares, il est vrai, de l'idiosyncrasie (anurie, convulsions), ou pour tâter la susceptibilité d'un malade qui présente, par exemple, de l'insuffisance rénale, on pourra commencer par une dose de 1/2 cc. Si au bout de deux jours le malade ne présente aucune réaction fâcheuse, on passera à la dose habituellement employée. D'autres auteurs conseillent de commencer par la dose maxima d'emblée.

La meilleure dose paraît être la dose moyenne, 1 cc., qui donne les meilleurs résultats dans l'ensemble.

On peut donner jusqu'à 2 cc de Neptal, et jusqu'à 4 cc. de Salyrgan et de Novurit.

Les auteurs sont d'accord pour préférer l'injection intra-musculaire à l'intra-veineuse. Avec l'intra-musculaire, on a plus de chances d'avoir une action immédiate prolongée, ainsi qu'une reprise secondaire et même tertiaire de la diurèse. Les suppositoires seront insérés le matin, après la selle.

Ida Lipschütz, dans sa thèse (Paris 1936), conseille vivement d'employer l'injection intra-péritonéale qui généralement donne un succès, même après l'échec des intra-musculaires et des intra-veineuses. Elle rapporte les résultats favorables de plusieurs auteurs et insiste sur sa parfaite innocuité. Elle cite ses propres expériences et conclut que de toutes les voies d'administration, la voie intra-péritonéale se montre la plus efficace, et qu'il faut toujours l'employer après l'échec par la voie parentérale.

Quant aux intervalles entre les injections, il semble que l'on ait un intérêt à espacer les injections de quatre à huit jours pour éviter l'accoutumance et l'épuisement de l'action de ces diurétiques. Pourtant, Lian et Siguret distinguent deux cas :

1). Chez les malades fortement oliguriques, où aucun diurétique habituel n'a d'action, les réponses aux diurétiques mercuriels sont brèves, et il est nécessaire de faire une injection toutes les soixante-douze heures, car les injections plus espacées ne seraient d'aucune utilité.

2). Chez les malades qui répondent encore aux diurétiques habituels, on peut espacer les injections des diurétiques mercuriels de quatre à huit jours, car ils provoquent souvent une diurèse en plateau et une reprise **secondaire**.

On agira différemment suivant le diurétique employé. Le Salyrgan, même en intra-musculaire, donne en général des réponses brèves, de douze à vingt-quatre heures, et ensuite l'oligurie se rétablit; on est obligé de faire deux, trois injections par semaine. Avec le Neptal et le Novurit, les réponses sont souvent prolongées, avec une reprise secondaire, et l'on pourra faire une injection par semaine.

L'institution d'un régime hypochloruré, l'emploi de l'opothérapie hépatique, de la digitaline, de l'ouabaïne, de la théobromine, du chlorure de calcium et d'ammonium, du bromure d'ammonium, sont d'un grand intérêt au cours du traitement diurétique mercuriel. Nous nous étendrons plus longuement sur ce sujet dans un chapitre ultérieur.

*
**

Quelle est l'action immédiate de ces diurétiques organo-mercuriels ? La diurèse commence dès les premières heures, ce que l'on peut constater en sondant. La première miction arrive 3-4 heures après l'injection. Avec le Novurit, la diurèse des quatre premières heures est de 50 % à 100 % plus intense qu'avec les autres diurétiques organo-mercuriels (Hahn), mais celle des vingt-quatre heures est sensiblement la même. Avec tous ces produits mercuriels, la diurèse est intense pendant les vingt-quatre premières heures, puis elle retombe à son taux initial. La diurèse des vingt-quatre premières heures est le plus souvent de 2 à 4 litres, mais quelquefois atteint 7 et même 9 litres. Avec le Neptal et le Novurit, dans la moitié des cas, on constate soit une diurèse en plateau pendant quelques jours, soit une reprise secondaire au bout de 3 à 10 jours. Toutefois,

pendant celle-ci, le volume des urines n'atteint pas celui du jour de l'injection.

Le caractère le plus frappant de la diurèse mercurielle est la forte augmentation de l'élimination des chlorures.

Tous les diurétiques organo-mercuriels produisent également une diurèse chez l'homme sain et chez l'animal normal.

Indications, résultats, contrindications de l'emploi des diurétiques organo-mercuriels

Les meilleurs résultats diurétiques sont obtenus avec ces produits dans les cas des œdèmes et des ascites de cause *cardiaque*. Tous les auteurs sont d'accord là-dessus. L'action immédiate est prolongée, dans la majorité des cas chaque injection donne une bonne réponse, on ne constate pas d'épuisement. Les œdèmes et l'ascite fondent, le travail du cœur est rendu plus facile, la circulation se rétablit, aidée par la digitaline, l'ouabaine et la théobromine. Lian et Siguret posent les indications précises de l'emploi de ces diurétiques dans les hydropisies de cause cardiaque : on ne les emploiera point dans une asystolie banale, mais seulement dans une asystolie avec un anasarque accentué, où tous les autres moyens sont insuffisants; ces auteurs citent un cas extraordinaire où, à la première injection, la diurèse fut de 9 litres, et où le poids a diminué de 22 kg. 700 en dix jours.

Cependant, l'anasarque à la période terminale résiste à ces injections.

Néanmoins, avec les diurétiques organo-mercuriels on a diminué de beaucoup le nombre des asystolies irréductibles, et l'on peut reculer considérablement le moment où l'on devient impuissant.

*
**

Dans sa thèse (Paris, 1936), Ida Lipschütz fait une excellente étude de l'action diurétique des organo-mer-

curiels chez les *cirrhotiques*. Plusieurs auteurs, nous dit-elle, Saxl, Huber, Hernando, Engel, Cahn, Mouquin, Giroux, Schmidl, Lian, Puech, Rathery, Maximin, etc., citent des résultats favorables aussi bien dans les cirrhoses éthyliques hypertrophiques que dans les cirrhoses atrophiques. Tous ces auteurs insistent sur l'action favorable dans les cirrhoses récentes, peu évolutives et peu ponctionnées. Cependant, Lyon, Fiesinger, Pujol, Faroy, restent sceptiques et ne croient pas à l'action un peu prolongée dans ces cas. Faroy croit même à une simple coïncidence dans les cas de cirrhoses spontanément curables. Cependant, les statistiques montrent la rareté de ces guérisons spontanées, et la terminaison fatale au bout de quelques mois dans le cas d'une ascite cirrhotique, avant l'emploi des diurétiques organo-mercuriels. Les observations, les statistiques de tous pays montrent actuellement beaucoup de cas de bonne santé apparente pendant plusieurs années à la suite de leur emploi. Une statistique américaine cite 47 % de résultats excellents sur 112 malades traités. Sur 34 observations de Ida Lipschütz, il y a 12 améliorations considérables, dont 7 sont très évidemment dues à l'action des mercuriels, et dont 5 n'ont pas présenté de diurèse considérable, mais ont évolué favorablement. Dans les 7 cas, la diurèse déclanchée par les mercuriels a persisté à l'aide des diurétiques habituels. En général, une bonne diurèse continue, suivant Ida Lipschütz, fait prévoir une évolution favorable. Une diurèse insuffisante, inconstante, s'accompagne de la tendance reproductrice et même de l'augmentation de l'ascite et fait prévoir un sombre pronostic. Parfois, il n'y a pas de diurèse même lorsque l'état général est satisfaisant, et ceci fait soupçonner des lésions hépatiques déjà étendues. Pour établir le pronostic d'une

ascite cirrhotique, Lœper et Duron conseillent de rechercher la valeur du coefficient azoturique, du coefficient de Maillard, et le pourcentage du soufre oxydé dans les urines. Le coefficient azoturique normal est de 82 %, le coefficient de Maillard normal est de 5 à 6 %, le pourcentage normal du soufre urinaire oxydé est de 80 à 90 %. La baisse du coefficient azoturique et du soufre oxydé, l'augmentation du coefficient de Maillard indiquent une diminution du métabolisme azoté et souffré du foie et sont d'un pronostic défavorable.

On a pu maintes fois employer les diurétiques mercuriels sans aucun accident, et avec des réponses favorables, dans les cas de l'insuffisance hépatique avancée et de la défaillance polyviscérale. Cependant, dans ces cas, d'une façon générale, la diurèse s'établit rarement, il y a un gros danger d'un coup de fouet à la lésion, et une prudence extrême est à conseiller, on surveillera à tout instant les fonctions hépatiques et rénales.

*
**

Chez les *rénaux*, on emploiera les diurétiques mercuriels dans tous les cas avec œdèmes, ascite et oligurie, sauf dans la néphrite aiguë, dans l'azotémie dépassant 1 gr., et dans la sclérose rénale avancée. D'une façon générale, la surveillance de la fonction rénale sera encore plus étroite que dans les cas de cirrhose. On examinera fréquemment non seulement l'urée sanguine, l'absence ou la présence de l'albuminurie, de la cylindrurie et de l'hématurie, mais aussi la constante d'Ambard et l'excrétion de la phenolsulfonephtaléine (Lecène, d'Allaines et Wolf fromm). Cependant, nombre d'auteurs ne considèrent pas l'albuminurie, l'hématurie et l'élévation de la constante comme des contrindica-

tions. Nick cite les observations de 5 albuminuriques où le Neptal n'a amené aucune aggravation. Smith, Atlanta et Ga citent un cas de défaillance cardiaque, avec de l'ascite récurrente, de l'albuminurie, une excrétion de phénolsulfonephtaléine de 60 % en 2 heures, traité par les diurétiques organo-mercuriels pendant 3 ans, sans aucune aggravation dans la fonction rénale. Mouquin, Giroux et Schmidl pensent que l'existence des lésions rénales ne constitue pas une contrindication formelle. Chabanier, Lebert et Lumière n'ont pas constaté d'action défavorable de ces diurétiques, même dans les cas d'insuffisance rénale accentuée, à la condition qu'il n'y ait aucune manifestation urémique, ni de l'augmentation de l'azote non uréique dans le plasma.

*
**

L'épanchement pleural paraît être difficilement réduit par les diurétiques mercuriels, même lorsque les autres œdèmes et épanchements sont réduits, et nécessite une ponctions. Pourtant, Carnot, Bariéty et Boltansky ont pu l'assécher 3 fois.

On cite des cas d'épilepsie, d'eczéma, d'asthme, améliorés par les organo-mercuriels.

En résumé, on emploiera ces diurétiques dans tous les cas de rétention hydro-chlorurée avec de l'oligurie.

*
**

Pour interdire les organo-mercuriels, on se basera sur les épreuves fonctionnelles du foie et du rein, sur l'état général, sur l'ancienneté, la tendance reproductrice de l'ascite, sur l'existence des complications viscérales.

Mouquin, Giroux et Schmidl ne croient pas à l'action nocive des produits organo-mercuriels, même dans les cas les plus avancés de l'affection; pour eux, dans ces cas, l'action de ces produits reste simplement sans effet.

Au contraire, Lecène, d'Allaines et Wolfromm croient à un coup de fouet si les lésions rénales sont avancées. Chabanier, Lebert et Lumière conseillent une prudence extrême dans leur emploi, lorsque les lésions rénales sont graves, et préconisent l'abstention dans des cas de manifestations urémiques.

Les contrindications suivantes semblent se dégager des travaux d'un bon nombre d'auteurs :

— anasarque cardiaque au stade terminal, insuffisance cardiaque avec phénomènes de collapsus;

— insuffisance hépatique avancée, hémorragies profuses;

— néphrite aiguë; azotémie dépassant 1 gr.; sclérose rénale avancée; manifestations urémiques, augmentation de l'azote non uréique dans le plasma;

— température, même légère; déchéance extrême, cachexie, insuffisance polyviscérale.

Toxicité, incidents et accidents

Nous étudierons ici l'intoxication par le mercure en général et les accidents et incidents provoqués par les diurétiques organo-mercuriels.

Dans la littérature, nous n'avons pu recueillir qu'un seul cas de décès causé sans aucun doute par ces diurétiques, avec des lésions très suggestives. Un malade de Vachez et Dupuy, homme de 62 ans, avec une cirrhose alcoolique, ascite, œdèmes, oligurie, a été traité par des injections de 2 cc. de Neptal pendant 2 jours consécutifs. Il mourut 48 heures après la deuxième injection. A l'autopsie, on a constaté des lésions rénales congestives, intenses et diffuses, avec, par place, des nappes hémorragiques; il n'y avait aucune trace de lésion ancienne, pas de sclérose, ce qui augmentait encore la signification des lésions constatées.

*
**

Pollet, dans l' « Encyclopédie Médico-Chirurgicale », fait une étude importante du métabolisme du mercure et de l'intoxication mercurielle. Une petite dose de mercure injectée, dit-il, va circuler en solution ou en pseudo-solution dans le plasma, la plus grande partie sera véhiculée par les leucocytes et les hématies. Il va être en partie fixé par certains tissus, en partie éliminé. Il apparaît dans les urines au bout d'une à quelques heures. Mais son élimination est très lente, le maximum est de 10 mg. par jour, et l'élimination ne cesse que 1 à 2

mois après l'injection pour les sels solubles, et 4 mois après pour les insolubles. Si l'on poursuit trop longtemps le traitement, on serait exposé à l'accumulation et à l'intoxication. Sollmann, Schreiber et Col, en 1935, insistent sur la constance de la rétention indéfinie d'une grande quantité de mercure dans les tissus.

Le rein est considéré actuellement par certains auteurs comme une voie d'élimination accessoire du mercure, qui serait éliminée surtout par les selles, à l'état de sulfure, et aussi par la salive, la bile, le lait.

La partie fixée se localise surtout dans le foie, et Gorup-Bozanez a retrouvé le mercure dans le foie un an après la cessation des injections.

*
**

Léon Pollet a fait l'étude de la physiologie pathologique de l'intoxication mercurielle. Il y a deux choses : l'intoxication par le mercure poison cellulaire, et l'auto-intoxication par la suppression de la dépuration urinaire.

Il existe dans cette intoxication une insuffisance protéolytique non seulement hépatique, mais panhistique (Guillain). L'azote résiduel est souvent augmenté. Cette intoxication générale peut entraîner aussi une insuffisance du myocarde. Il y a un déséquilibre chloré et une acidose. Il existe de la chloropénie fausse (diminution du chlore plasmatique, augmentation du chlore globulaire) ou de la chloropénie vraie (diminution des deux sortes de chlore). Dans cette dernière, le chlore se serait déplacé vers les tissus (Ambard).

*
**

Nous ne décrirons pas les manifestations cliniques de l'intoxication mercurielle qui sont généralement con-

nues et qui consistent principalement en une stomatite, une colite, une entérite, des vomissements, de la diarrhée, de l'anurie.

Léon Pollet fait l'étude de l'anatomie pathologique dans l'intoxication mercurielle.

Chez l'homme, dans l'intoxication aiguë, les reins sont gros, mous, se décortiquent facilement. Sur des coupes, on constate des lésions surtout épithéliales, des tubes contournés principalement. L'épithélium subit une dégénérescence granuleuse. Il existe parfois un peu de congestion des vaisseaux des glomérules. Pas de lésions interstitielles, pas de diapédèse. Il peut exister des dépôts d'oxalate et de carbonate dans quelques tubes droits ou contournés, par calcification des foyers de nécrobiose, et ce calcium proviendrait d'une décalcification osseuse aiguë. Il y a une colite dysentérique : la muqueuse est tuméfiée, hyperémiée, avec des ulcérations, des îlots de nécrose. Sous la muqueuse, Almkvist a observé des amas de pigment noir qui serait du sulfure de mercure en voie d'élimination. La muqueuse gastrique est également hyperémiée, avec des ulcérations rares. Le foie est gros, congestionné, présente des zones de dégénérescence granuleuse et graisseuse.

Sur l'animal, Castaigne et Rathery ont reproduit des lésions rénales analogues chez le lapin. Il y a d'abord un état granuleux du cytoplasme, évoluant très rapidement vers la mort cellulaire.

Plus récemment, Pasteur-Vallery-Radot, Derot, Augier et Mlle Gauthier-Villars, ont pu provoquer toute une gamme de lésions chez le lapin, suivant la dose et le rythme des injections toxiques. En injectant, quotidiennement, par 1 kg. d'animal, 2 mgr. 5 de cyanure de mercure, ou 1/8 à 1 cgr. de benzoate de mercure, ils provoquent la mort de 1 à 7 jours après, précédée

ordinairement d'une albuminurie avec de l'hyperazotémie. Des lésions dégénératives prédominent aux tubes contournés, il y a parfois de la nécrose glomérulaire. Par l'intoxication discontinue, ils ont réalisé des lésions de néphrite chronique. Rathery a vu de légères lésions hépatiques. Fiessinger constate que ces lésions hépatiques surviennent plus tard que les lésions rénales, et qu'elles consistent surtout en une dégénérescence granuleuse et en une pigmentation centro-lobulaire.

Dans l'intoxication subaiguë, chez l'homme, les lésions sont à peu près analogues à celles de l'intoxication aiguë, mais moins intenses. Il y a des lésions de stomatite, de glossite, de colite. Les lésions rénales sont inconstantes.

*
**

Tous les auteurs sont d'accord pour constater que l'intoxication grave par Salyrgan, Neptal et Novurit est extrêmement rare. Issekutz et Vegh, puis Fourneau et Melleville, suggèrent que leur structure chimique serait un facteur important dans cette absence de toxicité. La toxicité ne serait pas due au pourcentage du mercure, mais à l'enchaînement de ce métal dans la formule chimique. Il semble que Neptal, Salyrgan et Novurit sont identiques au point de vue toxicité. Cependant, aux auteurs qui ont expérimenté le Novurit, il a paru encore moins toxique que les deux autres, et ils n'ont jamais constaté ni une complication locale, ni une intoxication générale avec ce produit; cette absence de toxicité est attribuée à la théophylline; l'injection intra-musculaire de Novurit n'est jamais douloureuse.

On est frappé par le nombre des injections des diurétiques organo-mercuriels faites sans aucun accident, lorsque l'on sait que 1 cc. de ces produits, dose cou-

rante, correspond à 4-5 cgr. de cyanure de mercure, et contient 3-4 cgr. de mercure. Bernheim fait 1.000 injections sans voir survenir aucun trouble; Regnier et Lémort, Lian et Siguret, Cottet, Bedford, Siegel traitent des centaines de cas sans aucun accident.

On recueille dans la littérature quelques accidents graves et même des cas de mort par des injections de Neptal et de Salyrgan. Les accidents sont : stomatite, colite, entérite avec diarrhée, hémorragique ou non, troubles des épreuves fonctionnelles du foie et du rein, faisant préjuger de l'extension et de l'aggravation des lésions, fléchissement de l'état général, surtout aux grandes doses, et malgré la diurèse.

Blum et Carlier, Troisier et Bocquien, Merle et Lutton, signalent la possibilité de l'aggravation de l'état hépato-rénal, pouvant aller jusqu'une hépato-néphrite mortelle.

Vachez et Dupuy rapportent le cas déjà cité, où deux injections de 2 cc. de Neptal chacune, faites en deux jours, ont provoqué la mort en 48 heures, avec des lésions dues manifestement à l'action toxique du mercure.

Wolf et Bongiorno citent un cas de mort soudaine à la suite d'une injection de Salyrgan.

Lecène, d'Allaines et Wolf fromm rapportent deux cas d'anurie, supposée à tort réflexe, où l'injection de Neptal a provoqué une baisse de la valeur fonctionnelle du rein, donnant un coup de fouet aux lésions rénales préexistantes.

Les petits incidents sont aussi très rares, mais relativement plus fréquents que les accidents graves.

Les incidents locaux sont : injection intra-musculaire douloureuse avec le Salyrgan, souvent imputable à une mauvaise technique, à l'injection dans un endroit

œdématisé ou graisseux; on voit parfois une infiltration aqueuse aseptique, une nécrose tissulaire locale. Les injections intra-veineuses de Salyrgan provoquent quelquefois une thrombose veineuse locale, un abcès (De Graff, Nadler et Bateman). Les suppositoires de Novurit peuvent provoquer de l'irritation, une brûlure locale, même des selles muqueuses (Fulton).

Les incidents généraux qui ne présentent pas de gravité par eux-mêmes, mais qui commandent une cessation momentanée du diurétique mercuriel, sont : albuminurie, hématurie, cylindrurie; élévation thermique; légère poussée de l'ictère; dermatite à type d'inflammation cutanée généralisée; légère diarrhée.

Tous ces incidents sont relativement très rares, mais existent incontestablement.

Il existe aussi quelques cas très rares d'idiosynchrasy au mercure, qui se manifestent par de l'anurie et des convulsions. Pour les éviter, on conseille de commencer les injections par des doses de 1/2 cc.

Le mécanisme de l'action des diurétiques organo-mercuriels

Deux caractères sont frappants dans la diurèse par ces produits :

1). Une élimination aqueuse considérable, 2-4 litres d'ordinaire, quelquefois jusqu'à 7-9 litres.

2). Une élimination chlorurée extrêmement prononcée, 10-15 fois le chiffre normal. Cette augmentation des chlorures est le caractère le plus constant de la diurèse mercurielle, il existe même lorsque l'élimination aqueuse n'est pas augmentée.

La concentration de l'urée urinaire est en général diminuée, mais la quantité par 24 heures reste la même et souvent augmente un peu. Plusieurs auteurs ont constaté une élévation passagère de la constante d'Ambard et de l'azotémie, et une diminution de l'excrétion de la phenolsulfonephtaléine. Les auteurs ne sont pas d'accord sur l'existence de l'hydrémie, de l'hyperchlorémie et d'autres modifications sanguines; de la lecture des travaux il se dégage l'impression que ces modifications sont difficiles à déceler, inconstantes et peu considérables. Mais leur existence n'est pas discutable.

Le coefficient azoturique et le pourcentage du soufre oxydé augmentent, le coefficient de Maillard baisse (Lœper et Duron). Il y a une augmentation du calcium sanguin.

*
**

Nous empruntons en grande partie l'exposé des théories du mécanisme de la diurèse par les organo-mercu-

riels aux thèses de Duron (Paris 1929) et de Ida Lipschütz (Paris 1936).

Il n'y a pas d'action cardio-vasculaire, tous les auteurs sont d'accord là-dessus.

Deux théories sont en présence : théorie rénale, théorie extra-rénale. L'action de ces diurétiques est très complexe, et l'accord est loin d'être fait sur son mécanisme. Plusieurs auteurs admettent simultanément une action rénale et une action extra-rénale, en accordant une part prépondérante à l'une des deux.

Les partisans de la théorie rénale, Chabanier, Lécène, Bouyoucos, Ambard, Govaerts, etc., s'appuient sur l'existence indéniable des phénomènes rénaux très importants. Tout se passe comme s'il y avait une néphrite fonctionnelle mercurielle, avec une stimulation de l'épithélium des tubes, un abaissement des seuils pour NaCl et pour toutes les substances à seuil, et une diminution de la capacité rénale pour l'excrétion de l'urée. Pour H.-L. Schmitz il y aurait, par le Salyrgan, une diminution de réabsorption au niveau des tubes, et par la théophylline une augmentation de filtration au niveau des glomérules, les deux phénomènes tendant à augmenter la diurèse, surtout la diminution de la réabsorption. Govaerts prouve l'action rénale en transplantant des reins préalablement soumis à l'action des diurétiques mercuriels, au cou d'un autre animal qui n'a pas été traité, et en constatant que les reins transplantés continuent à fournir des urines abondantes, tandis que les reins de l'animal non traité ne donnent qu'une diurèse habituelle.

Mais l'élévation de la constante d'Ambard et l'azotémie élevée ne sont pas toujours constatées. D'autre part, on n'a jamais mis en évidence aucune lésion anatomique du rein au cours de ce traitement. Donc, cette

légère intoxication stimulatrice de l'épithélium rénal n'a jamais été prouvée.

Les partisans de la théorie extra-rénale insistent, par contre, sur l'existence des modifications extra-rénales, tissulaires et humorales. Mais ces modifications sont difficiles à démontrer, et la différence des méthodes employées explique les résultats contradictoires et la différence des opinions des partisans de cette théorie.

Les uns, comme Ellinger, Nonnenbruch, Beretervide, Rechniewski, etc., accordent une influence prépondérante aux modifications de la pression osmotique des protéines sanguines. La diminution de cette pression provoquerait une désimbibition des protéines, une hydrémie et une diurèse consécutive. Pour Lœper, ce n'est qu'un phénomène contingent et non causal.

D'autres invoquent surtout le facteur tissulaire; la pression osmotique des protéines tissulaires serait abaissée, et il se produirait un appel d'eau vers le sang.

Lœper et Duron, se basant sur la déshydratation des tissus, décelée par le test d'Aldrich et Mac Clure, invoquent une rupture de l'équilibre minéro-minéral, tissulaire et humoral. Ils insistent sur les propriétés hydratantes de l'ion Na, sur les propriétés deshydratantes de l'ion K et surtout de l'ion Ca, constatent une augmentation de la calcémie après les injections des organo-mercuriels et voient là un facteur important de la diurèse.

Ces auteurs insistent, d'autre part, sur le facteur hépatique. Ils montrent la valeur pronostique du coefficient azoturique, du coefficient de Maillard et du pourcentage du soufre oxydé dans les affections hépatiques, et montrent les modifications favorables de ces coefficients au cours du traitement diurétique mercuriel.

D'ailleurs, il semble que l'action extra-rénale des diurétiques organo-mercuriels est en accord avec la conception moderne du syndrome hydropigène des cirrhotiques. Ce syndrome serait dû à une insuffisance cellulaire du foie, et sa pathogénie consisterait en un métabolisme protidique défectueux. Les produits toxiques qui en proviendraient seraient retenus dans l'organisme, retiendraient à leur tour l'eau et le sel et augmenteraient l'hydrophilie des tissus. L'action des diurétiques mercuriels tendrait à redresser cet équilibre protidique rompu et par suite amènerait la diurèse.

L'étude de l'épuisement des diurétiques organo-mercuriels

Plusieurs auteurs parlent de l'épuisement de l'action de ces diurétiques après les bonnes diurèses des premières injections. Nous avons cherché à établir les conditions dans lesquelles cet épuisement se produit.

Il semble que dans les hydropisies des cardiaques l'épuisement est rare, et ne se produit que dans l'anasarque terminal. Pourtant, il arrive que le diurétique mercuriel, après avoir fait diminuer les œdèmes et l'ascite, cesse son action devant un épanchement pleural persistant (cas rapportés par Agnew, Carnot). Fliederbaum et Krasucka citent un cas qui ne présentait pas de très grande gravité, une myocardite avec asystolie chez une femme de 58 ans, et où les deux premières injections du Salyrgan ont donné une bonne diurèse, mais où la troisième, quatrième et cinquième injections, faites à six jours d'intervalle, ont donné respectivement 1 l., 70 cc., 50 cc. Les adjuvants n'ont pas été employés.

On constate l'épuisement le plus fréquent dans le cas des hydropisies des cirrhotiques. Sur 34 cas de Ida Lipschütz, 22 n'ont présenté qu'une diurèse nulle, ou insuffisante, irrégulière, rapidement épuisée, s'accompagnant de la persistance ou de l'augmentation de l'ascite. Ceci s'expliquerait par des lésions hépatiques déjà étendues, ou bien par l'emploi de ces diurétiques dans la période terminale, ou bien par l'omission des adjuvants. Elle cite plusieurs exemples de cas d'insuffisance

hépatique avancée où même l'action de l'injection intrapéritonéale s'épuise rapidement. Saxl cite un bel exemple de l'épuisement *in extremis* : le malade, présentant une cirrhose hypertrophique avec une ascite abondante, reçoit pendant deux ans une injection hebdomadaire de Salyrgan, et réagit à chaque injection par une diurèse de 3 à 5 litres. L'action du sel ne s'épuise qu'au bout de deux ans. C'est alors que l'on dut procéder aux ponctions. Malgré celles-ci, les injections du Salyrgan restent inefficaces et le malade meurt au bout d'un certain temps d'un ictère.

Pour F. et A. Simon, la diurèse, dans les cas défavorables, est suivie d'une diminution compensatrice de la diurèse dans l'intervalle des injections, malgré l'emploi des adjuvants, et enfin s'épuise complètement; ils auraient constaté ce fait dans plusieurs cas où l'état général et les lésions hépatiques n'étaient pas très graves.

Dans les cas de Ida Lipschütz, la diurèse chez les cirrhotiques était souvent arrêtée par un fléchissement cardiaque, par une hémorragie gastro-intestinale :

Lyon, Fiessinger, Pujol, Faroy ne croient pas à la possibilité d'une diurèse prolongée par les diurétiques organo-mercuriels dans l'ascite des cirrhotiques.

Plusieurs auteurs insistent sur la fréquente impossibilité de la réduction complète des œdèmes.

D'autre part, il existe une sorte de « faux épuisement » : la diurèse devient moins importante, lorsque l'ascite et l'œdème sont considérablement réduits.

Mouquin, Giroux et Schmidl insistent sur la fréquence de l'épuisement dans les cas d'injections trop rapprochées.

De Graff, Nadler et Batermann émettent une théorie intéressante de l'épuisement. D'après eux, l'action diurétique des produits mercuriels diminue après une

administration prolongée, à la suite de la déplétion des ions nécessaires pour maintenir l'équilibre ionique dans le corps. Il existe une relation définie entre le liquide mobilisé pour la diurèse et la quantité de chlorure de sodium disponible dans l'économie pour être éliminée. Puisque la quantité éliminée du NaCl, sel nécessaire à la vie du corps, augmente avec la diurèse, l'organisme prend des mesures pour prévenir la diminution anormale du sel dans les tissus, et la diurèse diminue.

En résumé, l'épuisement de l'action des diurétiques organo-mercuriels est favorisé par l'omission des adjuvants, par les injections trop rapprochées; il est constant dans la période terminale des affections, ou dans les cas des lésions hépatiques ou rénales avancées. Il est beaucoup plus fréquent dans les affections hépatiques, et alors, parfois, on ne peut lui trouver de raison plausible.

Deux observations personnelles de l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels sans épuisement

Malgré le scepticisme de certains auteurs, l'épuisement n'est pas du tout une loi dans le traitement par les diurétiques organo-mercuriels des hydropisies des cirrhotiques et des rénaux, et encore moins de celles des cardiaques. Nous avons trouvé plusieurs cas dans la littérature, et nous avons vu nous-même deux cas très significatifs de cirrhotiques, où l'action diurétique des produits organo-mercuriels était très puissante d'un bout à l'autre d'un traitement très prolongé.

L'un de nos malades, M. A. C., Italien, âgé de 60 ans, entre dans le service du D^r Herscher, à Lariboisière, porteur de gros œdèmes et d'une ascite énorme, avec un cœur rhumatismal décompensé et une cirrhose alcoolique hypertrophique.

Dans ses antécédents, il présente de l'*éthylisme* (1 litre de vin par jour + plusieurs apéritifs) et, en 1915, à l'âge de 39 ans, une crise de *rhumatisme articulaire aigu*. Depuis 1919, il présente de l'emphysème, de l'asthme, de la dyspnée d'effort, de légers œdèmes, des crises d'hypostolie.

On ne relève pas d'accident spécifique. En 1935, le malade quitte son travail à cause d'un anasarque, puis entre à Saint-Antoine où on lui aurait trouvé un bruit

de galop, et où on le traite par des saignées et de la digitaline. Il reste hospitalisé pendant un mois.

En février 1936, voyant son anasarque augmenter, ainsi que ses troubles fonctionnels, il entre dans le service du Dr Herscher.

A l'entrée, le malade pèse 80 kilos. Il est dyspnéique, ses lèvres sont cyanosées. Les gros œdèmes des membres inférieurs remontent jusqu'à l'abdomen, le scrotum est œdématié, le ventre est distendu par une ascite énorme. L'oligurie est accentuée, de 200 cc. à 300 cc., les urines sont rouges, avec un dépôt; il y a des traces d'albumine. Au cœur, on entend un souffle d'insuffisance mitrale. La tension artérielle est de 14-7. Le malade présente de la tachycardie d'effort. On perçoit des battements de l'aorte et des carotides. Sur la radiographie, on voit un cœur dilaté suivant tous ses diamètres; l'aorte est élargie, à bords parallèles.

Aux poumons, on entend des râles sous-crépitaux, surtout à la base gauche. Le foie déborde le rebord costal, il est dur et lisse.

Dès son entrée en février 1936, le malade est mis au régime lacto-végétarien, avec sel réduit. Une dizaine de jours après, on commence à lui faire du *Novurit intra-musculaire*.

Depuis le février 1936 jusqu'au mai 1937, le malade fait dans ce service quatre séjours de deux à quatre mois chacun, avec des sorties de vingt jours environ chacune. Pendant chaque séjour on lui fait de deux à quatre séries de *Novurit intra-musculaire*, de vingt à trente jours chacune, avec un repos de sept à dix jours entre les séries. On surveille l'urée, qui chez ce malade est en général de 0,75 gr., mais qui deux fois s'est élevée à 1 gr. 03 et 1 gr. 10 — alors on a suspendu le Novu-

rit pour quelques jours, jusqu'à ce que l'urée de nouveau soit revenue à 0 gr. 75. Deux fois, on lui fait deux séries de digitaline, chaque série de L gouttes au total.

Le Novurit, à la dose de 1 cc., est administré en intra-musculaire, tous les deux à trois jours. La diurèse, dans les vingt-quatre heures suivantes, est de 3, 4, 5, 6, 7 litres, et la diurèse de 7 litres est presque aussi fréquente que celle de 3 litres. Dans l'intervalle des injections, la diurèse varie de 500 gr. à deux litres, le plus souvent elle est de 1 litre. Dans l'intervalle entre les séries, la diurèse est de 1 litre.

A chacun de ses séjours à l'hôpital, le Novurit fait rapidement fondre les œdèmes et l'ascite, réduit la dyspnée (l'asthme nocturne et la dyspnée de décubitus persistent toutefois), ramène l'appétit mais diminue peu le volume du foie qui dépasse le rebord costal de deux travers de doigts sur la ligne memelonnaire. Le poids tombe chaque fois de 80 kilos à 70 kilos.

Chaque séjour de trois semaines chez lui s'accompagne de la reprise de l'anasarque et des troubles fonctionnels, et le malade revient à l'hôpital dans l'état où il était au début du traitement, et avec une oligurie de 300 à 500 gr.

A partir du mois de mai 1937 jusqu'au janvier 1938, le malade reste chez lui, sans que son ascite ni ses œdèmes réapparaissent, avec un bon état général, sans troubles cardiaques, sauf un peu de dyspnée nocturne et de dyspnée d'effort. La diurèse est satisfaisante, de 1 à 1 l. 1/2 environ tous les jours.

En janvier 1938, le malade voit son ascite reparaître, ainsi que les œdèmes, l'oligurie, une dyspnée considérable. Vers le 20 janvier, il entre à Bicêtre, dans le ser-

vice du Professeur Moreau, où, le 3 février 1938, on lui fait une piqûre de Novurit intra-musculaire, qui amène une diurèse de 7 litres et une diminution considérable de l'ascite. Nous voyons le malade le 10 février. Son état général est satisfaisant, la dyspnée a diminué, mais le malade présente des douleurs hépatiques nocturnes sourdes depuis quelques mois, siégeant surtout au niveau de la vésicule biliaire, se propageant peu. L'ombilic est déplissé, mais l'abdomen n'est pas trop distendu, l'ascite remonte à 2 cm. au-dessus de l'ombilic, il y a un peu de circulation collatérale. L'œdème des membres inférieurs est peu considérable. Le cœur est élargi, avec un souffle d'insuffisance mitrale. Il n'y a pas de battements aortiques ni carotidiens. La rate est palpable sur cinq travers de doigts.

En résumé, voici un malade cardiaque avec une cirrhose éthylique hypertrophique, avec une certaine insuffisance rénale, qui pendant deux ans, grâce au Novurit, est maintenu dans un état très satisfaisant, et chez qui les injections très rapprochées de Novurit (deux à trois jours d'intervalle), avec des intervalles de sept à dix jours entre les séries, et presque sans adjuvants, donnent constamment de très belles réponses (de 3 à 7 litres). Chaque fois que le Novurit est suspendu pendant une vingtaine de jours, l'état devient alarmant et nécessite de nouvelles injections, mais, la dernière fois, à partir du mai 1937, les injections ont pu être suspendues pendant presque huit mois.

Le second malade, M. P. V., couvreur, âgé de 39 ans, entre dans le service du Professeur Lœper le 5 octobre 1936, présentant une ascite volumineuse et des œdèmes considérables des membres inférieurs d'origine cirrhotique.

Dans ses antécédents, on ne relève pas d'accident spécifique. Le malade avoue un *éthylisme* prononcé (3 litres de vin par jour + apéritifs).

Depuis 1930, le malade présente des épistaxis à plusieurs reprises et du subictère des conjonctives oculaires.

En avril 1936 apparaissent des œdèmes sus-malléolaires. Plus tard, le malade constate que son ventre augmente de volume. Peu à peu il présente de l'asthénie de plus en plus marquée, une anorexie progressive, tandis que les œdèmes s'accroissent et l'abdomen continue à augmenter de volume, forçant le malade à se faire hospitaliser.

À l'entrée, le 5 octobre 1936, le malade présente des varicosités aux pommettes, du subictère des conjonctives, du tremblement des extrémités. L'ascite est volumineuse. Après sa considérable diminution par le traitement mercuriel, le foie ne dépasse pas le rebord costal et est inaccessible à la palpation, sauf dans l'épigastre. Il existe une grosse rate. La circulation collatérale est importante, sus et sous-ombilicale. Les œdèmes des membres inférieurs sont considérables, remontent jusqu'aux téguments de l'abdomen qui sont infiltrés. Le scrotum est volumineux. Il existe une pigmentation discrète.

On constate un épanchement pleural bilatéral. La ponction exploratrice à droite est positive. Il y a quelques râles dans les deux champs pulmonaires.

Au cœur, on entend un petit souffle systolique à la pointe, sans propagation. La tension artérielle est de 11,5 — 7.

Les urines sont rares, très foncées. Le teint est subic-

térique. Par ailleurs, on ne constate rien d'anormal, aucun signe permettant de soupçonner la syphilis.

A ce moment, aux examens de laboratoire, on trouve :

— Un BW négatif, Hecht et Kahn négatifs;

— urée = 0 gr. 40;

— une légère hyperglycémie provoquée : 0,75 gr. avant l'expérience, 1 gr. 05 une heure après l'ingestion;

— l'épreuve de galactosurie provoquée donne un chiffre peu important, 0 gr. 938 de galactose dans 460 cc. d'urine émis pendant vingt-quatre heures après l'ingestion;

— dans le liquide ascite, quelques rares lymphocytes et polynucléaires, quelques hématies, 6 gr. 90 0/00 d'albumine;

— dans le liquide pleural, des placards endothéliaux, quelques lymphocytes, polynucléaires et hématies, 6 gr. 60 0/00 d'albumine;

— dans le liquide œdème : imidazols — 4,2 0/00, tyramine — 3,6 0/00;

— dans le sang : histamine — traces, tyramine — 3,7 0/00.

Donc, on ne relève qu'une insuffisance hépatique légère, et pas d'insuffisance rénale.

Le poids du malade, dans la période du 6 octobre au 13 novembre, jour de la première administration du Novurit, varie de 91 à 93 kilos. Dans cette période, le malade est activement préparé en vue du traitement mercuriel. Il est mis au régime lacto-végétarien, on lui donne tous les jours 1 gr. d'extrait hépatique et, à partir du 2 novembre, du chlorure de calcium, 4 gr. tous les jours; une cure de digitaline est faite du 10 au 15 novembre, L gouttes au total. La diurèse n'augmente pas, le poids ne baisse pas.

Le traitement organo-mercuriel a duré six mois, du 13 novembre 1936 au 10 mai 1937, et peut être divisé en deux périodes :

1) Du 13 novembre 1936 au 11 janvier 1937, période de l'administration des suppositoires de Novurit, des injections intraveineuses de Novurit et de Neptal, *espacées de huit jours*, sauf les trois dernières, espacées de quatre jours. Chaque administration du diurétique amène une diurèse de *trois à quatre litres*, sans reprise secondaire. Dans l'intervalle, la diurèse varie de 500 cc. à 1 l. 500, tendant à s'élever progressivement. *L'extrait hépatique* est administré tous les jours, ainsi que le *Cl²Ca*, qui est interrompu le 31 décembre 1936 et remplacé par l'administration quotidienne du bromhydrate d'ammonium, 6 gr. par jour. Le malade est toujours au *régime lacto-végétarien*. Le poids descend de 91 à 87 kilos. L'ascite et les œdèmes ont un peu diminué.

2) Du 15 janvier 1937 au 10 mai 1937, pendant presque quatre mois, sauf une période de dix jours en février où tout traitement est interrompu, *le Novurit intraveineux* est administré *tous les deux-trois jours*, et amène constamment *des diurèses de 4 à 4 1/2 litres le*

plus souvent, quelquefois de 3 litres, six fois de 6 litres (sauf pour les trois premières injections qui ne donnent pas de réponse, peut-être parce que le bromhydrate d'ammonium est interrompu ces jours-là). Dans les intervalles des injections la diurèse est le plus souvent de 1 1/2 à 2 litres.

Le bromhydrate d'ammonium est administré constamment, en raison de 6 gr. par jour. L'extrait hépatique est interrompu le 8 février. En janvier, on ajoute un peu de jambon au régime lacto-végétarien. A partir du 15 février, le régime normal est institué, l'état général étant satisfaisant et l'hydropisie considérablement diminuée. Le poids, après être descendu de 87 kilos le 11 janvier à 65 kg. 500 le 11 avril, c'est-à-dire de 21 1/2 kilos en trois mois, remonte et se stabilise autour de 75 kilos en mai, ce qui fait, en définitive, *une perte de 16 kilos depuis le début du traitement*.

Pendant toute la durée du traitement, les dosages des acides aminés dans le sang, les liquides d'ascite et d'œdème, les épreuves de glycosurie alimentaire, d'hyperglycémie provoquée, ne montrent qu'une légère insuffisance hépatique qui ne dépasse jamais celle trouvée aux examens effectués au moment de l'entrée. Le nombre des leucocytes n'est pas influencé par l'injection de sel mercuriel.

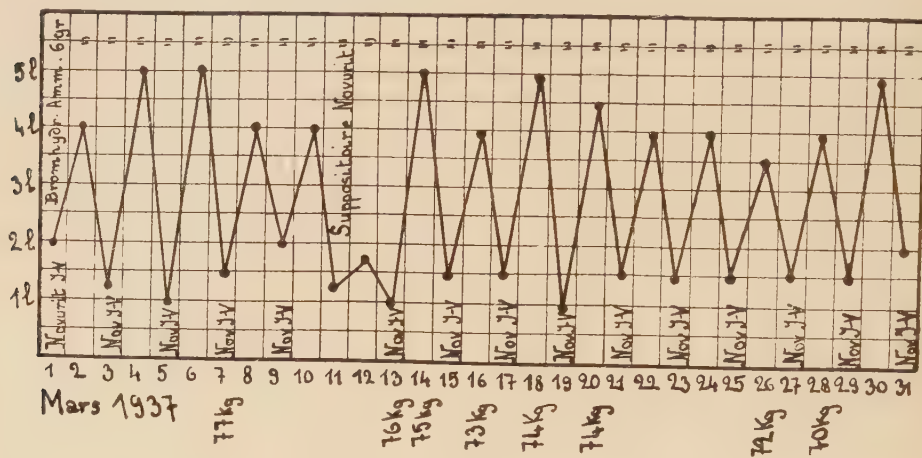
Nous voyons le malade le 17 mars 1937, en pleine diurèse mercurielle. Il est considérablement amélioré. L'état général est satisfaisant, l'appétit est bon. L'abdomen n'est plus tendu, l'ascite ne remonte que jusqu'à l'ombilic. Les œdèmes montent jusqu'aux genoux. Il n'y a presque pas de circulation collatérale. Le foie ne déborde pas le rebord costal, la rate est normale. Il

existe une pigmentation brune considérable, généralisée, prédominant à la face, aux bras, à la face interne des cuisses, sur le dos des jambes. Les urines, abondantes, sont foncées, rougeâtres, un peu troubles; il y a une légère albuminurie, pas de sucre, pas de pigments, pas de sels biliaires. Le cœur n'est pas augmenté de volume, on entend à la pointe un souffle systolique propagé à tout le champ précordial. La tension artérielle est de 11-7. Aux poumons, on constate un peu d'obscurité respiratoire et de la submatité aux hiles. A la radio, les hiles sont encombrés, les champs sont à peu près normaux. Il existe du subictère aux conjonctives. Le malade présente un léger tremblement des doigts, mais pas de crampes musculaires.

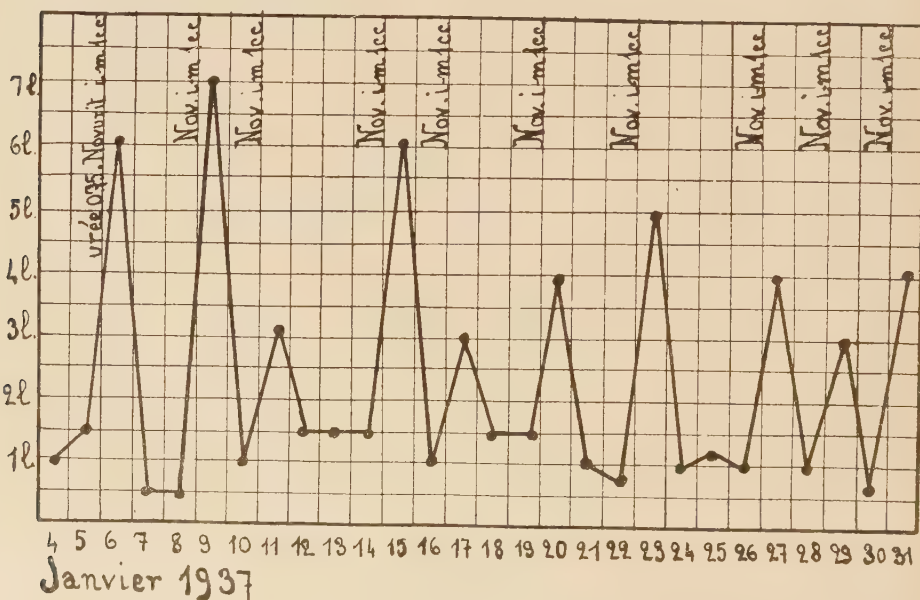
En résumé, nous sommes en présence d'une hydropisie chez un cirrhotique éthylique, chez qui les diurétiques organo-mercuriels ont été administrés pendant six mois, avec constamment une réponse excellente. La période des quatre derniers mois est surtout démonstrative : ici, le Novurit a été administré tous les deux-trois jours sans interruption, sans jamais voir son action s'épuiser, et avec des diurèses de 1 1/2 à 2 litres dans l'intervalle. Le traitement mercuriel a été constamment accompagné de l'administration, soit du CaCl_2 , soit du bromhydrate d'ammonium. L'administration de l'extrait hépatique et le régime lacto-végétarien sont maintenus pendant les trois premiers mois. Le malade quitte le service le 10 mai 1937, avec un état général très satisfaisant, avec, peut-être, une légère lame d'ascite, et des légers œdèmes sus-malléolaires après s'être levé. Il a perdu 16 kilos depuis le début du traitement, et il n'a jamais présenté aucun trouble imputable aux diurétiques organo-mercuriels.

Deux courbes de diurèse caractéristiques chez chacun de ces deux malades.

Le malade du Professeur Lœper.



Le malade du Dr Herscher.



Cas de l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels recueillis dans la littérature

Les cas cités de l'administration prolongée de ces diurétiques ne sont pas très fréquents dans la littérature. Voici les cas que nous avons pu recueillir :

Chez les cardiaques :

1). Smith, Atlanta et Ga, en 1934, citent le cas d'une négresse de 19 ans, qui entre dans leur service en mai 1929, avec une défaillance cardiaque aiguë, à la suite d'une attaque rhumatismale survenue six mois avant. La malade présente un rétrécissement mitral, un cœur élargi, un gros foie pulsatile, de l'ascite, de l'albuminurie. Dans les cinq premières semaines on lui fait cinq ponctions d'ascite et on lui administre de la digitale. Le cœur s'améliore, et la malade sort de l'hôpital. Dans les quatorze mois suivants, elle entre treize fois à l'hôpital pour de nouvelles défaillances cardiaques; le traitement consiste en repos au lit, digitale, diurétiques *per os*, ponctions fréquentes, et quelques rares injections de Salyrgan.

A partir de la deuxième année, on lui fait régulièrement des injections intra-musculaires de *Salyrgan*, 1 à 2 cc., avec intervalles de trois à sept jours. La diurèse est prompte et profuse, les ponctions sont devenues inutiles. Pendant cette deuxième année elle fait deux séjours à l'hôpital, pendant la troisième et la quatrième années, un seul. Pendant *trois ans* elle reçoit en tout 175 cc. de Salyrgan. Pas de ponction pendant tout ce temps.

L'étude de la fonction rénale montre la disparition de l'albuminurie.

2). Fulton, en 1936, cite le cas d'une patiente de 38 ans, qui présente une insuffisance cardiaque d'origine rhumatismale, avec un rétrécissement mitral et un rétrécissement aortique, de la dyspnée, de l'ascite. La première ponction a été effectuée en 1933, ensuite la malade a eu dix ponctions en 1935. En cette même année, elle a reçu *trente-cinq injections* intra-veineuses de divers diurétiques mercuriels, qui ont chaque fois produit un bon effet. Les suppositoires administrés en décembre 1935 et en janvier 1936, donnent chaque fois de 3 à 4 l. 300 d'urines.

3). Fulton cite un autre cas de myocardite chronique avec hypertension et angine de poitrine chez un homme de 44 ans. En octobre 1935, il présente une défaillance cardiaque marquée, un hydrothorax, de l'œdème des extrémités. Pendant deux séjours à l'hôpital, ni la digitaline, ni le NH_4Cl ne faisaient diminuer ni les œdèmes, ni l'hydrothorax. Alors, à partir du 14 octobre 1935 jusqu'au 27 février 1936, *pendant quatre mois et demi*, on lui administre *quinze fois*, alternativement, des suppositoires de Novurit et des injections intra-veineuses de Salyrgan, avec des réponses de 3 l. à 4 l. 500 chaque fois, *à 6 jours d'intervalle*. Le poids baisse de 80 kilos à 71 kilos.

4). Wiseman, en 1932, cite le cas d'une femme obèse, hypertendue, avec un cœur décompensé. En 1925, à 58 ans, on commence à lui administrer d'abord du Novasurol, puis du Salyrgan, en tout *270 injections en cinq ans*, jusqu'à la mort survenue en 1930. D'un bout à l'autre du traitement la réponse est satisfaisante, sans aucun trouble rénal, ni par ailleurs, imputable aux diurétiques mercuriels.

5). Dixon, en 1934, rapporte le cas d'un artério-scléreux, avec insuffisance aortique, angine de poitrine, dyspnée, épanchement à la base du poumon gauche. Le Salyrgan, commencé en mai 1932, produit de bons résultats; en été 1932 il est interrompu, d'où s'ensuit un état alarmant de décompensation cardiaque. Les injections recommencées font disparaître la matité et la dyspnée. La digitale, l'urée sont administrées tous les jours comme adjuvants. En tout, de mai 1932 à décembre 1933, *en 1 an 1/2*, on fait 150 *injections*, sans aucun accident, avec des réponses chaque fois satisfaisantes, et en maintenant la **compensation cardiaque**.

6). Lian et Siguret citent le cas d'une jeune femme aux prises depuis 3 ans 1/2 avec une asystolie irréductible nécessitant des ponctions répétées, le nombre de paracentèses s'élevant à une centaine. Sur ses instances, on lui fait *deux fois par semaine, depuis un an*, une injection de Salyrgan ou de Neptal, qui chaque fois exerce une action bienfaisante et ne produit jamais aucun accident.

En résumé, dans tous ces cas de décompensation cardiaque avec une asystolie irréductible par les moyens ordinaires, les diurétiques mercuriels ont produit pendant bien longtemps un effet heureux et constant, sans accidents.

Chez les cirrhotiques :

1). Saxl rapporte le cas déjà cité d'une cirrhose hypertrophique avec de l'ascite abondante, traitée pendant *deux ans* par des injections *hebdomadaires* de Salyrgan. Le malade réagit à chaque injection par une diurèse de 3 à 5 litres. L'action du Salyrgan ne s'épuise qu'au bout de deux ans, et au bout d'un certain temps le malade meurt d'un ictère.

2). Ida Lipschütz rapporte le cas de Walter Cahn, une ascite cirrhotique traitée *pendant neuf mois* par le Salyrgan. Les injections sont faites *tous les dix-quinze jours* avec une réponse de 2 à 2 l. 1/2 chaque fois.

3). Ida Lipschütz cite le cas de Sorrel et Averseng, une cirrhose hypertrophique éthylique avec de l'ascite récidivante et des œdèmes irréductibles. Les trois premières injections de Neptal donnent une diurèse abondante, puis l'action du Neptal semble s'épuiser. Le cyanure de mercure ne produit aucun effet non plus à ce moment. Le Neptal est repris de nouveau et produit une diurèse profuse. A partir de ce moment on obtient un succès à chaque injection, et on ne voit survenir aucun accident. On pratique en tout *dix-sept injections*. L'ascite n'est plus ponctionnée qu'à des intervalles très éloignés, les œdèmes se résorbent en totalité, tandis que l'état général est satisfaisant.

4). Ida Lipschütz cite encore le cas de Moricheau-Beauchant, une cirrhose ascitique. Pendant *un an* on fait 47 *injections intra-péritonéales* de Neptal, admirablement tolérées et rendant les ponctions inutiles.

5). Agnew, en 1928, rapporte le cas d'une cirrhose ascitique où ni les diurétiques habituels, ni le Novasurol précédé ou non de NH^4CL , n'ont donné aucun résultat, et où la ponction d'ascite était nécessaire deux-trois fois par mois. Les injections de 2 cc. de Salyrgan, faites *tous les deux jours, pendant neuf mois*, ont fait disparaître les œdèmes. Le malade a reçu 110 *injections*, 204 centimètres cubes de Salyrgan, sans aucun accident, et sans atténuation du pouvoir diurétique. Les réponses ont été le plus souvent de 2 l. 1/2.

Dans tous ces cas, le traitement mercuriel est institué lorsque la période terminale est encore lointaine. On voit que dans l'ascite des cirrhotiques l'action pro-

longée de ces diurétiques est possible, et que le scepticisme de certains auteurs n'est pas tout à fait fondé.

Chez les rénaux :

Ici, nous n'avons pu recueillir qu'un seul cas, celui d'un syndrome de nephrose cité par Fulton en 1936. Cet auteur administre à un malade, *en 4 mois, 14 suppositoires de Novurit*, et la réponse est chaque fois de 1 1/2 à 4 litres, sans aucun accident.

Cas où la maladie n'est pas précisée :

1). Reismann, en 1935, cite un cas traité *pendant un an* par des injections de Novurit. Les injections sont *hebdomadaires*. La réponse est toujours de 3 litres.

2). Dixon rapporte un cas de Bernheim : les diurétiques mercuriels sont administrés *pendant cinq mois* avec une réponse favorable chaque fois.

3). Dixon cite encore le cas de Valette, où le Novasurol a été administré *pendant un an*.

4). Mouquin, Giroux et Schmidl citent le cas de Herschky, qui a pu faire jusqu'à 35 *injections* à un malade.

La plupart de ces auteurs ne précisent pas s'ils ont administré ou non des adjuvants. Lorsqu'ils précisent l'intervalle entre les injections, c'est le plus souvent un intervalle de *six à huit jours*. Pourtant, dans le cas d'Agnew, les injections faites tous les deux jours pendant neuf mois donnent un résultat constant. L'action la plus prolongée parmi ces cas recueillis a été de cinq ans.

Rôle du régime, de l'intervalle entre les injections et des adjuvants

Plusieurs auteurs insistent sur le rôle des adjuvants, qui, par eux-mêmes, ne produiraient pas de diurèse ou ne donneraient qu'une diurèse sans importance, mais qui, en association avec les organo-mercuriels, souvent augmentent ou réactivent leur pouvoir. Il faut bien connaître leur rôle et leur mode d'emploi pour pouvoir obtenir avec une plus grande fréquence des cas de l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels.

*
**

Ida Lipschütz, Schmidl, dans leurs thèses, Mouquin, Giroux et Schmidl dans leur article, insistent sur l'importance *d'allonger l'intervalle* entre les injections pour ne pas voir s'épuiser l'action des organo-mercuriels. Pour Ida Lipschütz, l'intervalle minimum est de 72 heures, et avec un intervalle de 8 jours on risquerait le moins l'accoutumance. Pour Schmidl, l'intervalle optimum est de 6 à 10 jours. Il a remarqué dans quelques observations que les injections faites à 2-3 jours d'intervalle amènent l'épuisement de l'action de ces diurétiques. Mouquin, Giroux et Schmidl citent deux observations très suggestives:

1). Plusieurs auteurs ont vu, après une excellente réponse à la première injection, diminuer progressivement les réponses suivantes. La première observation de Mouquin, Giroux et Schmidl montre qu'avec un espa-

cement suffisant on peut éviter cet épuisement. Ils traitent par des injections hebdomadaires de Neptal un malade hypertendu, obèse, œdémateux. Après la première injection, la diurèse de deux litres persiste pendant quatre jours. La deuxième donne : 2 l. 300, 1 l. 800, 1 l. 500, 1 l. 200. Après la troisième et la quatrième injections les diurèses sont aussi abondantes et persistent pendant six jours. On arrête le Neptal au bout de quatre injections.

2). La seconde observation montre l'épuisement de l'action par des injections rapprochées et le non-épuisement par des injections espacées chez un même sujet. Le malade, âgé de 57 ans, est un cardio-rénal, avec un anasarque et une dyspnée considérables. En février 1926, on lui fait une injection intra-veineuse de Salyrgan qui donne une réponse de 5 litres. Deux jours après une nouvelle injection ne donne que 2 litres, et la troisième injection faite un jour après ne donne que 1/2 litre. Dans quelques jours la diurèse primitive (800 cc.) se rétablit. En avril 1926 on lui fait trois injections de 440-A (produit voisin de 440-B), à quatre jours d'intervalle, qui donnent 4, 4, 3 litres respectivement.

Mouquin, Giroux et Schmidl ont vu, avec l'espace-ment de huit jours, plusieurs reprises secondaires de la diurèse au bout de quelques jours. et souvent la diurèse persistait plusieurs jours après l'injection.

Dans le cas de l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels, lorsque les auteurs indiquent l'intervalle entre les injections, c'est le plus souvent un intervalle prolongé.

Pourtant, l'intervalle de huit jours ne semble pas toujours être indispensable. Dans le cas de Agnew, les injections étaient faites tous les deux jours pendant neuf mois. Dans celui de Lian et Siguret, elles étaient

faites deux fois par semaine pendant un an. Dans nos deux cas personnels, elles étaient aussi effectuées tous les deux-trois jours, et dans un cas sans presque aucun adjuvant, avec des réponses toujours excellentes.

*
**

Le *repos au lit*, l'institution d'un *régime à sel réduit, lacto-végétarien*, sont vivement conseillés par plusieurs auteurs. Les *hydrocarbonés* paraissent utiles. Avant de commencer les injections, on *purgera* le malade, on fera une saignée à l'asystolique, on fera une cure de *digitaline*. Pendant la durée du traitement, on s'aidera dans les intervalles des injections par l'administration de la *théobromine*, de la digitaline, de l'*extract hépatique* (Ida Lipschütz conseille surtout la lipase hépatique injectable), on purgera le malade de temps en temps; on ponctionnera éventuellement les épanchements pleuraux qui sont en général difficilement réductibles par les organo-mercuriels; on sera parfois obligé de ponctionner une très grosse ascite pour voir augmenter l'action des organo-mercuriels; cependant, on évitera le plus possible les ponctions qui irritent le péritoine et augmentent les chances de l'irréductibilité. Enfin, en cas d'échec des injections et des suppositoires, Ida Lipschütz conseille d'employer *la voie intrapéritonéale* qui souvent réussit là où les autres voies demeurent inopérantes.

*
**

Nous arrivons enfin aux adjuvants qui nous paraissent être les plus importants. Ce sont *les sels de calcium et d'ammonium*. En 1925, Keith, Barrier et Whelan montrent l'action diurétique synergétique du *chlorure d'am-*

monium et du Novasurol. Léon Blum préconise le *chlorure de calcium*. Plus tard, Popper, puis Fliederbaum et Krasucka accordent la préférence au *bromure d'ammonium* qui serait le plus puissant des trois. Ces sels augmentent, prolongent et réactivent l'action des organo-mercuriels. Quelquefois leur emploi seul réussit à réduire une hydropisie, mais le plus souvent leur pouvoir reste potentiel et ne se révèle qu'en action synergétique avec les organo-mercuriels.

Quel est le mécanisme de leur action ? Leur administration est suivie d'*acidose*, la réserve alcaline du sang baisse, l'acidité urinaire augmente. Dans un cas, Keith, Barrier et Whelan ont vu survenir des symptômes inquiétants de l'acidose. L'acidose créée par ces sels augmenterait l'action des diurétiques mercuriels. Pour Fliederbaum et Krasucka, le chlorure d'ammonium, en changeant l'état chimique des colloïdes tissulaires œdématisés leur ferait abandonner leur surcharge en acides qui passeraient dans le sang et ensuite dans les urines, et l'acidose serait non la cause, mais l'effet de l'action diurétique du chlorure d'ammonium.

Pour Harris, Rubin et Lawrence, le chlorure d'ammonium augmente la concentration sanguine, et la pression osmotique sanguine qui augmente attire dans le sang l'eau des tissus.

Plusieurs auteurs ont publié des articles sur l'action de ces adjuvants. Pour Popper, la diurèse par le Novurit *augmente* de 100 % dans la moitié des cas, précédée de l'administration du NH_4Cl . Keith, Barrier et Whelan, Fliederbaum et Krasucka, Harris, Rubin et Lawrence, Ida Lipschütz, etc., insistent aussi sur l'augmentation considérable de l'action des organo-mercuriels par l'administration de ces adjuvants dans l'intervalle des injections.

D'autre part, ces sels *activent* souvent les diurétiques organo-mercuriels qui, parfois, ne donnent au premier abord aucune diurèse. Ida Lipschütz, Hernando, Blum et Carlier, etc., ont, dans les cas d'échec primitif des organo-mercuriels, administré pendant plusieurs jours un de ces adjuvants, et les nouvelles injections des mercuriels ont été suivies d'une diurèse excellente.

Enfin, et ce qui est particulièrement intéressant, Bouyoucos, Blum et Carlier insistent sur le fait que ces trois adjuvants *réactivent l'action* des organo-mercuriels, lorsque celle-ci est épuisée.

Quand doit-on employer ces adjuvants ? Popper conseille de le faire constamment. Mais ces sels présentent quelques inconvénients sur lesquels nous nous étendrons un peu plus loin. Blum et Carlier les prescrivent dans les cas suivants : lorsque l'on subit un échec dans l'administration primitive des sels mercuriels, ou par suite de l'épuisement de leur action; on les emploiera constamment en présence d'une très forte ascite chez un cardiaque ou un cirrhotique éthylique; en cas d'un néphrétique, d'un brightique, d'une défaillance cardiaque prononcée, on sera plus hésitant à cause d'une acidose possible; on demandera un examen de PH sanguin et de réserve alcaline.

Quel sel choisira-t-on ? Le CaCl^2 présente des propriétés anti-hémorragiques, antiphlogistiques, toniques, mais il constipe, produit des sensations de brûlure dans l'œsophage, des nausées, des vomissements quelquefois, et est le plus difficilement accepté par les malades. Le NH^4Cl paraît un peu plus actif, est moins caustique, constipe peu, ne provoque pas de nausées ni de vomissements, mais n'a pas de propriétés toniques ni antihémorragiques, et pourrait surmener le foie par la transformation de son ammonium en urée.

Le bromure d'ammonium paraît être, d'après Popper, Fliederbaum et Krasucka, le plus actif et le mieux supporté des trois.

Dans une de nos observations, le Professeur Lœper emploie avec un succès constant le *bromhydrate d'ammonium*.

Chez les néphrétiques, on surveillera l'acidose, et en cas de ses manifestations cliniques, on suspendra l'administration de l'adjuvant et de l'organo-mercuriel et l'on administrera par la voie intraveineuse du bicarbonate de soude.

On peut, pour corriger le goût désagréable de ces sels adjuvants, additionner leurs solutions de préparations de menthe, de persil, de fenouil, etc...

La dose moyenne est de 8 à 15 gr. par jour. On les administrera dans les intervalles des injections des mercuriels, *per os*.

Généralités sur l'épuisement et le non-épuisement de l'action des diurétiques organo-mercuriels

Dans la littérature, on ne relève que quelques observations avec administration prolongée des organo-mercuriels. Ceci tient à plusieurs causes :

— soit parce que le malade guérit rapidement, et le traitement prolongé devient inutile;

— soit parce que, un peu amélioré, le malade quitte l'hôpital, sans attendre la guérison complète;

— soit parce que l'on cesse les mercuriels à la suite d'une élévation de la température, d'une aggravation de l'état général, des hémorragies, etc., phénomènes qui, le plus souvent, ne sont pas provoqués par les mercuriels, et ne sont qu'une coïncidence, une évolution naturelle ou un phénomène contingent;

— soit parce que les auteurs mal avertis n'osent pas prolonger les injections par crainte d'accidents.

— soit parce que les diurétiques mercuriels restent inopérants d'emblée, dans le cas de lésions cardiaques, hépatiques ou rénales trop avancées, de défaillance polyviscérale, d'intoxication urémique, de température, de cachexie, d'hémorragies. Ces cas, d'ailleurs, constituent les contrindications de ces diurétiques;

— soit parce que, enfin, l'action de ces diurétiques s'épuise. L'épuisement est favorisé par l'omission des adjuvants, du régime approprié, par des injections trop rapprochées. Il est constant à la période terminale des affections, ou dans les cas de lésions rénales ou hépatiques avancées. Il est beaucoup plus fréquent dans les

affections hépatiques que chez les cardiaques. Chez les hépatiques, parfois, on ne peut lui trouver de raison, les épreuves fonctionnelles ne montrant pas de grande insuffisance, et alors, peut-être, on pourrait invoquer un épuisement à proprement parler.

La possibilité d'une très longue administration des diurétiques mercuriels est indéniable. Ceci est prouvé par plusieurs cas relevés dans la littérature et par nos deux cas personnels. Reste à préciser dans quelles conditions elle est possible, et par quoi elle est favorisée.

1). L'administration prolongée des diurétiques mercuriels est favorisée par le régime à sel réduit, lacto-végétarien, par les injections espacées, par l'administration, dans l'intervalle des injections, de la digitaline, de la théobromine, de l'opothérapie hépatique, du chlorure de calcium, du chlorure d'ammonium, du bromure ou bromhydrate d'ammonium. Cependant, nous relevons quatre cas où l'administration prolongée n'a pas été empêchée par des injections de tous les deux-trois jours, et un de nos malades a été traité pendant un an et demi sans presque aucun adjuvant.

2). L'administration prolongée est plus fréquente dans le stade précoce de la maladie, et lorsque l'ascite n'a pas été ou a été peu ponctionnée.

3). Cependant, elle est possible dans l'affection déjà sérieuse, comme le prouvent nos deux cas et plusieurs autres relevés dans la littérature, où les épreuves fonctionnelles montrent de l'insuffisance rénale ou hépatique.

4). Nous répéterons ici ce que nous avons déjà dit dans le chapitre où nous rapportions les cas de l'administration prolongée relevés dans la littérature : l'administration prolongée de ces diurétiques, avec un effet

constant et excellent, est possible dans tous les cas de décompensation cardiaque avec une asystolie irréductible par les moyens ordinaires, à la condition que l'asystolie ne soit pas à la période terminale; elle est plus rare, mais possible chez les cirrhotiques, lorsque la période terminale est encore lointaine; elle est possible chez les rénaux, à la condition que l'insuffisance rénale ne soit pas considérable et qu'il n'y ait pas d'intoxication urémique.

5). En cas de l'administration prolongée de ces diurétiques, on n'a jamais vu d'accidents qui leur pourraient être imputés, sauf quelquefois une légère élévation de l'urée. On doit alors interrompre les organo-mercuriels jusqu'à ce que l'urée revienne à son taux initial; mais si l'on juge leur emploi désirable, on ne le fera que très prudemment, en surveillant de très près le taux de l'azotémie.

CONCLUSIONS

I. Les diurétiques organo-mercuriels du type « Salyrgan, Neptal, Novurit » sont les diurétiques tissulaires les plus puissants que l'on connaisse, capables de donner des guérisons inespérées ou de prolonger la vie de plusieurs mois et années dans des cas apparemment désespérés.

II. On peut tirer un grand profit de l'emploi de ces diurétiques, à la condition de bien connaître leurs indications et contrindications, leurs adjuvants, et de surveiller étroitement les fonctions rénales et hépatiques.

III. Une administration prolongée de plusieurs mois et même de plusieurs années est possible dans les cas où l'affection causale n'est pas à un stade très avancé.

IV. Le régime approprié, les adjuvants, l'espace-ment des injections, la surveillance attentive des fonctions rénales et hépatiques permettent de prolonger davantage le traitement organo-mercuriel.

BIBLIOGRAPHIE

AGNEW. « Salyrgan as diuretic ». *The Canad. M. Assoc. Jl.*, 1928.

AMBARD. « Diurèse par les sels mercuriels ». *Archives des Maladies des Reins*, 1923.

BALTACEANO, VASILIU, BRATU. « Relation fonctionnelle Foie-Reins et sels mercuriels ». *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1936.

BLUM. « Un groupe nouveau des diurétiques : les diurétiques interstitiels. La diurèse par déplacement des ions ». *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 1921.

BLUM ET CARLIER. « De l'emploi des diurétiques mercuriels (application au traitement de l'ascite de la cirrhose atrophique du foie et de la cirrhose cardiaque) ». *Presse Médicale* 1928.

BLUM ET SCHWAB. « Action diurétique des composés mercuriels ». *Presse Médicale* 1922.

BOUYOUCOS. « L'élimination de l'urée pendant la diurèse provoquée par les produits mercuriels organiques ». *C.R. de la Société de Biologie*, 1933.

BOUYOUCOS. « L'élimination de la phénolsulfonephthaléine pendant la diurèse provoquée par les diurétiques mercuriels organiques ». *C. R. de la Société de Biologie*, 1933.

BOUYOUCOS. « Influence du Neptal sur l'imbibition du muscle gastro-cnémien de la grenouille ». *C. R. de la Société de Biologie*, 1934.

BOUYOUCOS. « La chlorurie, l'hydrurie, la chlorémie, l'hydrémie, au cours de la diurèse par les sels mercuriels organiques ». *C. R. de la Société de Biologie*, 1934.

BOUYOUCOS. « Sur le mécanisme de la diurèse provoquée par les composés mercuriels organiques du type « Neptal » ou « Salyrgan ». *Presse Médicale*, 1935.

CARNOT, BARIÉTY ET BOLTANSKI. « Action diurétique du 440-B chez les cirrhotiques. » *Paris Médical*, 1927.

CHABANIER, LEBERT, LUMIÈRE. « Analyse physiologique de l'action du Neptal ». *Bulletin de la Société Française de l'Urologie*, 1927.

DE GRAFF, NADLER, BATERMAN. « Diuretic effects of Mercuripurin in man ». *Amér. Jl. of the Medical Sciences*, 1936.

DIXSON. « Salyrgan, its long-continued use in cardiac insufficiency with latent edema ». *New-England Jl. Med.*, 1934.

DURON. « Les facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. » *Thèse de Paris*, 1929.

FIESSINGER. « De l'ascite des cirrhoses ». *Journal des Praticiens*, 1924.

FIESSINGER. « Le problème de la curabilité des ascites dans les cirrhoses alcooliques. » *Annales de Médecine*, 1926.

FLIEDERBAUM ET KRASUCKA. « Sur l'action diurétique synergétique des composés de mercure et d'ammonium ». *Presse Médicale*, 1932.

FULTON. « Mercurin suppositories as diuretic in the treatment of edema ». *New-England Jl. of Med.*, 1936.

S. GENEFF. « Deux diurétiques mercuriels de grande valeur. » *Lätopisi. Bulletin de l'Association médicale Bulgare de Sofia*, 1927.

P. GOVAERTS. « Origine rénale ou tissulaire de la diurèse par un composé mercuriel organique ». *C. R. de la Société de Biologie*, 1928.

A. HAHN. « Novurit, ein neues diureticum ». *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1929.

HARRIS, RUBIN, LAWRENCE. « Salyrgan and NH⁴CL as diuretics in Cardiac Edema. » *Acta Medica Scandinavia*. Vol. 83, p. 23.

HERNANDO. « Le mercure dans le traitement des hépatobiliaires ». *Vie Médicale*, 1932.

KEITH, BARRIER ET WHELAN. « The diuretic action of NH⁴CL and Novasurol in cases of nephritis with edema. » *Journal A. M. A.*, 1925.

LECÈNE, D'ALLAINES ET WOLFROMM. « Note sur l'action du Neptal dans certains cas d'anurie. » *Société Française d'Urologie*, 1928.

LIAN ET SIGURET. « Nouveaux diurétiques mercuriels ». *Hôpital*, 1928 (B).

LIAN ET SIGURET. « Nouveaux diurétiques mercuriels (technique de leur emploi). *Année Médicale Pratique*.

I. LIPSCHUTZ. « Contribution à l'étude des effets des sels mercuriels organiques dans les ascites cirrhotiques ». *Thèse de Paris*, 1936.

LÆPER ET DURON. « Le facteur extra-rénal dans la diurèse par les composés mercuriels organiques ». *Paris-Médical*, 1929.

MOUQUIN, GIROUX, SCHMIDL. « Un nouveau diurétique mercuriel : le 440-B ». *Paris-Médical*, 1927.

L. NÉE. « Les diurétiques mercuriels. Présentation des observations de malades soumis à l'action du Neptal : le 440-B ». *Normandie Médicale*, 1927.

PAGNIEZ. « Quelques agents diurétiques ». *Presse Médicale*, 1926.

L. POLLET. « Intoxication mercurielle. » *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Intoxications*, 1937.

POPPER. « Un nouveau diurétique mercuriel : Novurit ». *Med. Klinik*, 1929.

POPPER. « Nouveaux essais avec le diurétique mercuriel Novurit ». *Med Klinik*, 1930.

RISSMANN. « Novurit ». *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1935.

ROGER ET BINET. *Traité de la physiologie normale et pathologique. Tome III*.

ROWNTREE, KEITH, BARRIER. « Novasurol in the treatment of ascite in hepatic disease ». *Jl. of A. M. A.*, 1925.

H. L. SCHMITZ. « The effect of euphyllin (theophylline compound) and Salyrgan upon glomerular filtration and tubular reabsorption ». *Jl. Clin. Investigation*, 1932.

G. SMITH, M. D. ATLANTA, GA. « The use of Salyrgan in a case, during the periode of three years ». *Jl. A. M. A.*, 1934.

TIFFENEAU ET BOYER. « Action diurétique des composés mercuriels ». *Paris Médical*, 1924.

YOUNG, TAYLOR, MERRIT. « The distribution and excretion of mercury ». *Archives of Dermatology and Syphilology*, 1930.

Vu :

Le Président de la thèse,
M. LÆPER.

Vu :

Le Doyen,
M. TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

